

A parathormon extraskeletalis hatásai

Kiss Zoltán, MUCSI István, TURI Sándor, SZABÓ András, KISS István, SZEBENI Andrea, KECSKEMÉTI Valéria, TÓTH Miklós, LAKATOS Péter

EXTRASKELETAL EFFECTS OF PARATHYROID HORMONE

A mellékpajzsmirigy, majd az általa termelt parathormon (PTH) hatása folyamatosan az érdeklődés tárgyát képezték az elmúlt 150 év orvostudományi kutatásai során. A tudományos figyelem először érthetően az elsődleges funkcióra, a szérum kalciumszintjének szabályozására irányult. Azonban egyre több adat bizonyította az elmúlt évtizedekben, hogy a klasszikus ismerettel szemben a PTH receptorát nemcsak a csont és a vese sejtei expresszálják a felszínről, hanem majdnem minden szerv. Ezért érthető, hogy a PTH hatása sem korlátozódhat csak a csont- és ásványianyagcsere szabályozására. A hyperparathyreosis szisztémás tünetei is érthetőbbé és megmagyarázhatóbbá váltak a PTH extraskeletalis hatásainak kutatási eredményei által. Az intenzív kutatómunka ellenére sok területen ma még nem ismert pontosan a PTH által mediált hatások kialakulásának mechanizmusa. Ezért is fontos ennek a témának a további kutatása, amely remélhetőleg már a közeljövőben tovább gazdagítja a tudásunkat. A mostani munkánkban a PTH nem klasszikus, azaz a csontanyagcsere és a vese működés befolyásolásán túli, extraskeletalis hatásait és az azokra irányuló kutatási eredményeket kívánjuk összefoglalni.

The parathyroid gland and its product, parathyroid hormone (PTH) have been subjects of interests in biomedical research for 150 years. Early studies, understandably, concentrated on the primary function: the regulation of serum calcium level. In the past few decades, however, more and more data have shown that, in contrast with the classical view, PTH receptors are expressed not only on bone and kidney cells, but in almost all organs of the human body. Therefore, the effect of PTH obviously cannot be limited to the regulation of bone and mineral metabolism. Systemic symptoms of hyperparathyroidism also became more understandable and explicable by the results of studies on the extraskeletal effects of PTH. Despite the intensive research, the mechanisms of PTH-mediated effects are not well understood in a number of areas. Therefore, it is of great importance to perform further studies in this field, which will hopefully expand our knowledge soon. In our current work, we aim to summarise the nonclassical, extraskeletal effects of PTH (that is, those not related to the regulation of bone metabolism and kidney function) and the results of related studies.

parathormon, PTH,
PTH-receptor, Ca^{2+}

parathyroid hormone, PTH,
PTH receptor, Ca^{2+}

dr. KISS Zoltán (levelező szerző/correspondent): Aesculap Akadémia, Doktorjelöltek Iskolája; Budapest,
E-mail: kisszoltan1210@gmail.com

dr. MUCSI István: Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet és Kórélettani Intézet/
Semmelweis University, Department of Behavioral Sciences, Department of Pathophysiology;
Division of Nephrology, McGill University Health Network, Montreal, Quebec, Canada

dr. TURI Sándor: Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika és
Gyermekegészségügyi Központ/Szeged University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics and Pediatric
Health Centre; Szeged

dr. SZABÓ András: Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika/
Semmelweis University, 2nd Department of Pediatrics; Budapest

dr. KISS István: Dél-budai Nephrológiai Központ (Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati
Szakmák Mátix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil és B. Braun Avitum Hungary Zrt.,

1. Sz. Dialízisközpont) és Geriátriai Tanszéki Csoport (Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika)/
Department of Nephrology-Hypertension, of Internal Medicine Institute, St. Imre Teaching Hospital –
1st Dialysis Centre of B. Braun Avitum Hungary CPLC., Budapest, Division of Geriatrics,
2nd Department of Internal Medicine; Semmelweis University; Budapest

dr. SZEBENI Andrea, dr. KECSKEMÉTI Valéria: Semmelweis Egyetem, Farmakológia és Farmakoterápiás
Intézet/Semmelweis University, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy; Budapest

dr. TÓTH Miklós: Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
2nd Department of Internal Medicine; Budapest

dr. LAKATOS Péter: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
1st Department of Internal Medicine; Budapest

Érkezett: 2011. szeptember 11.

Elfogadva: 2011. november 20.

*A szívizom-
sejtek hyper-
trophia és
a bal kamra
tömegének
növekedése,
valamint
a szérumban
PTH-szintje
között szig-
nifikáns
összefüggés
mutatható ki.*

A mellékpajzsmirigy felfedezése és első tudományos leírása 150 éve történt, majd a múlt század első felében a mirigy fősejtjeiben termelődő parathormon (PTH) is ismertté vált. Hamar sikerült azonosítani ezt a 84 aminosavból álló fehérjét, amelynek elsősorban a kalciumhomeosztázis fenntartásában van életfontosságú szerepe. A PTH a csontanyagcsere és a veseműködés befolyásolásán keresztül fejti ki klasszikusan ismert hatását az ásványianyag-cserére (1, 2). Elsőként a csontthatást írták le, amelynek során Selye János (3) máig érvényes megfigyelést tett közzé 1932-ben, a PTH intermittáló adagolása során tapasztalt csontépítő hatásról. Ezt azonban abban az időben paradoxnak tartották, és ezért méltatlanul feledésbe merült (4). Később az is nyilvánvalóvá vált, hogy a hyperparathyreosis során tapasztalt, csontrendszeren kívüli, szisztémás tünetek nincsenek kapcsolatban a klasszikusan ismert célszervekkel, azok kialakulása mögött más mechanizmust kell keresni (5, 6). Különösen fontosak az utóbbi évtizedben a vesebetegek körében végzett obszervációs vizsgálatok, amelyeknek az eredményei egyértelműen mutatják a mortalitás és a szérumban iPTH- (intakt PTH) értékének szignifikáns és pozitív összefüggését egy „U alakú” görbe mentén (7, 8). Nyilvánvalóan feltételezhetjük a megnövekedett halálozás mögött a csontrendszeren kívüli szervek működésében a megnövekedett szérumban PTH-szint által elindított és fenntartott patofiziológiai változásokat. Ezeknek a változatos tüneteknek a megértésében nagy segítséget jelentett a PTH-receptor jellegzetes, hétszer a sejtmembránon átfűződő, intra- és extracelluláris doménnal bíró szerkezetének leírása és a szervezetben való széleskörű expressziójának ismertetése (9) (1. táblázat). Amikor a PTH a G-protein-kapcsoló B csoportba tartozó receptorához kapcsolódik, számos intracelluláris szignálút-aktiválódás eredményeként kialakul a sejtre jellemző válasz. A receptorhoz való kötődését követően az intracelluláris jelátviteli utak közé tartozik a cAMP szintézise, proteinkináz A, a foszfolipáz C, a MAPK (mitogen-activated protein kinase) jelátviteli út és más, kevésbé ismert utak aktiválása is (10). A PTH-receptor-típusok és magának a hormonnak a további részletezése, a parathormon related protein (PTHrP), illetve a különböző PTH-fragmentumok eltérő biológiai hatásai nem tartoznak ennek a közleménynek a tárgyához. Mostani munkánkban összefoglaljuk a PTH klinikai gyakorlat számára is fontos, nem klasszikus hatásait a ma elérhető tudományos bizonyítékokra támaszkodva.

A parathormon nem klasszikus hatásai

Szív- és érrendszeri hatások

A szív- és érrendszerben mindenütt megtalálható a PTH receptora, és számos vizsgálat bizonyítja a kiváltott hatást is. A szívre kifejtett hatások között számon kell tartani a balkamra-hypertrophiát, a kamrai kontraktilitást, a szívfrekvencia és a coronariakeringés fokozódását, a vasodilatációt, a szívizomzat anyagcseréjének és energia-háztartásának felborulását és a cardialis fibrosist (5, 6, 9, 11–13). Bár számos patofiziológiai folyamat még nem teljesen világos, a kutatók a kóros folyamatok hátterében lehetséges magyarázatnak a szívizomsejt membránjában található ioncsatornák működésének változását tartják (14–16). Kísérletes adatok elsősorban a kalcium-ioncsatorna érintettségére mutatnak. A szívizomsejtekben a PTH dóziszfüggően, a G-protein aktiválásával, a sarcoplasmaticus reticulumból kalciumot szabadít fel, amely másodlagosan az L-típusú kalciumcsatornákon keresztül a kalciumbeáramlás fokozódását idézi elő. Ez utóbbi csatorna szerepére utal az is, hogy a fent ismertetett ionáram-változás gátlható a kalciumcsatorna-blokkolók közé tartozó verapamillal (17). A kalcium felhalmozódását a szívizomsejtekben és annak kísérletes körülmények között verapamillal történt gátlását a munkacsoport egy másik kutatásában is megerősítette (18). Ez utóbbi klinikai jelentősége ma még nem látható pontosan, de egészen biztosan további kutatásokra van szükség annak tisztázására, hogy a hyperparathyreosis cardialis szövödményei milyen mértékben védhetők ki kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazásával. Izolált patkány-szívpreparátumokon végzett saját vizsgálataink is megerősítik a Ca^{2+} -csatorna működésének PTH hatására kialakuló változását. Egy másik vizsgálatban a PTH hatására kialakuló coronariadilatációt sikerült mérsékelni az ATP-szenzitív kalciumcsatorna-blokkoló glibenclamid alkalmazásával, ami felveti ennek az ioncsatornának a hatás kialakulásában játszott alapvető szerepét is (19). A szívizomsejtek hypertrophiája és következményesen a bal kamra tömegének növekedése, valamint a szérumban PTH-szintje között is szignifikáns összefüggés mutatható ki (20). Az összefüggés ellenkezőleg is igaz, azaz súlyos hyperparathyreosisban a mellékpajzsmirigy eltávolítása és a szérumban PTH ezzel együtt járó csökkenése a bal kamrai hypertrophiát is szignifikánsan javította (21). A PTH a pozitív inotrop és kronotrop hatásán kívül a szisztémás vérnyomás emelkedését is előidézheti. A patofiziológiai

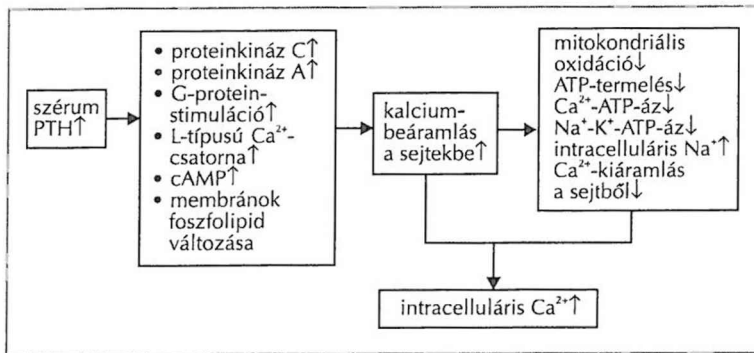
1. táblázat. A parathormon-receptorok bizonyított extraskeletális előfordulása és a receptor aktiválódásának következményei

A PTH-receptorok csont- és veseszöveten kívüli jelenléte	A PTH által kiváltott extraskeletális hatások
Szív- és érrendszer	<ul style="list-style-type: none"> – bal kamrai hypertrophia – a kamrai kontraktilitás növekedése – szívfrekvencia-növekedés – a coronariakeringés fokozódása – vasodilatatio – a szívmizomzat anyagcseréjének és energia-háztartásának felborulása – cardialis fibrosis – pozitív inotrop és kronotrop hatás – hypertonia – az NO-szintetáz aktivitásának csökkenése – vascularis kalcifikáció – a plazmarenin-aktivitás növekedése – intima-media megvastagodás (?)
A szénhidrát- és zsíryanycsere szervei (máj, pancreas, endothel, zsírsejt)	<ul style="list-style-type: none"> – az LPL-aktivitás és -szekréció csökkenése – az inzulinszekréció csökkenése – a mitokondriális oxigénfogyasztás sérülése, a sejtek ATP-tartalmának csökkenése – a glikolízis zavara – a leptin szérumszintjének csökkenése
Idegrendszer	<ul style="list-style-type: none"> – EEG-változás – az idegrostok vezetési sebességének lassulása – alvászavar – PTH-prolaktin neuroendokrin szabályozás (?)
Vérképzés	<ul style="list-style-type: none"> – a vörösvértest-előalakokérésének gátlása – a vörös csontvelő fibrosisa – hemolízis – a vörösvértestek életidejének csökkenése – a haematopoieticus őssejtek osteoblastokhoz tapadásának fokozódása
Immunológia (B, T lymphocyták és polimorfonukleáris sejtek)	<ul style="list-style-type: none"> – immundefektus – csökkent glükózfelvétel – a glikogénszintetáz aktivitásának csökkenése – a sejtben tárolt glikogén csökkenése
Egyéb szervek: mellékvesekéreg, here, vázizom, tüdők, bőr	<ul style="list-style-type: none"> – az aldosteronszekréció zavara – a szérumszint tesztoszteronszint csökkenése – a fehérjebontás növekedése – viszketés

PTH: parathormon; LPL: lipoproteinlipáz

okok között található, hogy a PTH serkenti a plazmarenin-aktivitást, befolyásolja az aldosteronszintet, és a vasodilatációban fontos szerepet játszó NO-szintetáz termelését is csökkenti. A

magas PTH-szinttel együtt járó tenzióemelkedés további magyarázata lehet az artériák ezzel párhuzamosan csökkenő rugalmassága is (22, 23). Ez utóbbihoz a vascularis kalcifikáció gyakori



1. ábra. A krónikusan magas szérum-parathormonszint celluláris hatásai

megjelenése is hozzájárulhat, különösen a szekunder eredetű és hosszú ideje fennálló hyperparathyreosis esetén. Itt elsősorban nem a klasszikus értelemben vett érelmeszesedésről van szó, hanem az artériák mediájának kalcifikációjáról, amit a kórkép leírójáról Mönckeberg-féle mediasclerosisnak nevezünk. Az utóbbi évek vascularis kutatásai pozitív kapcsolatot igazoltak az artéria intima-media vastagsága és a szérum-PTH között is. Azonban a kérdés még nem lezárt, mert nem lehet tudni, hogy egyedül a PTH vagy azzal kapcsolatos egyéb társrizikófaktorok, mint az obezitás, D-vitamin-hiány, csont- és ásványianyagcsere-zavar, metabolikus szindróma, komplex együttes hatásairól van-e szó (24).

Metabolikus hatások

A korábban említett vascularis patológiai folyamatok kialakulásában feltételezhetően szerepet játszik a PTH közvetlen hatásán túl a szénhidrát- és zsíryanycsere kifejtett kedvezőtlen hatása is (25, 26), amelyhez többen a metabolikus szindróma kialakulásának növekvő kockázatát is felsorolják (24). A zsírsejteken is találtak PTH-receptort, amelyre a PTH hozzáadására stimulálható, a receptorra jellemző mRNS-expresszió-növekedés is utal. A triglicerid a szérumból a lipoproteinlipáz (LPL) segítségével kerül a sejtekbe, és ez az enzim a zsírsejteken kívül számos szövetben és ezekhez tartozó kapillárisendothelben is megtalálható. Zsírsejttenyészetben végzett alap kutatás megerősítette, hogy a PTH csökkenti az LPL-aktivitást és -szekréciót, amely hatás ellentétes a kalcitriol által kiváltott enzimindukcióval (27). Később a máj-, a szívizom- és a vázizomsejtekhez kötött lipáz aktivitásában is hasonló PTH-gátló hatást írtak le. Az eddigi kutatások alapján a dózis növekedésével és az eltelt idővel is erősödő LPL-gátlást az eddigi kutatások alapján az LPL transzlációs és azt követő változásaira lehet visszavezetni, erre

utal a PTH hatására megnövekedő intracelluláris cGMP és cAMP is. Az összefüggést tovább erősítik azok a preklinikai vizsgálatok, amelyek során a parathyreoidectomia hatására drasztikusan csökkenő szérum-PTH mellett lényegesen javul a dyslipidaemia is (28). A PTH kiváltotta szénhidrátanyagcsere-zavar hátterében az egyik magyarázat lehet a hasnyálmirigy- β -sejteken található PTH-receptorok jelenléte és a hormon hatására megemelkedő intracelluláris Ca^{2+} -ion-koncentráció (9). Ez utóbbi mögött a károsodott Ca^{2+} - és Na^+ - K^+ -ATP-áz működése is állhat (6) (1. ábra). Ennek megfelelően magas PTH jelenlétében megfigyelték a glükózra kiváltódó inzulinszekréció csökkenését, amit ki lehetett védeni parathyreoidectomiával vagy az L-típusú Ca^{2+} -csatornagátló verapamillal. Ez utóbbi hatóanyag kísérletes körülmények között meggátolta a Ca^{2+} -ionok sejtbe történő excesszív áramlását (29). További vizsgálatok bizonyították, hogy ezzel egyidejűleg a mitokondriális oxigénfogyasztás is sérül, és az ATP-tartalom csökken, amely elváltozások utalnak egy általánosabb sejtanyagcsere-zavarra is, köztük a citoplazmában zajló glikolízis zavarára (30). A kutatási adatok nem igazolták a PTH szerepét az inzulinrezisztencia kialakulásában és az inzulin lebontásában sem (31). A metabolikus gondolkörnél érdemes megemlíteni a leptint, amelyet az adiponektin mellett a zsírsejtek szintetizálnak, és fontos szerepet tölt be többek között az étvágy szabályozásában. Ennek az adipokinnek az anyagcserehatáson túl számtalan idegrendszeri, hematológiai, szív- és érrendszeri és csontanyagcsere befolyásoló vonatkozása is van, azonban a PTH kapcsolatában a legtöbb vizsgálat a metabolikus hatásokat érinti. Meggyőző adatok utalnak a PTH és a leptin közötti szignifikáns és negatív kapcsolatra. Feltételezhető, hogy a PTH a zsírsejteken található receptorán keresztül gátolja a leptin szintézisét, és erőteljesen befolyásolhatja a leptin csontanyagcsere-hatásait. Mindezeknek a klinikai jelentősége jelenleg kutatás tárgyát képezi (32, 33).

Idegrendszeri hatások

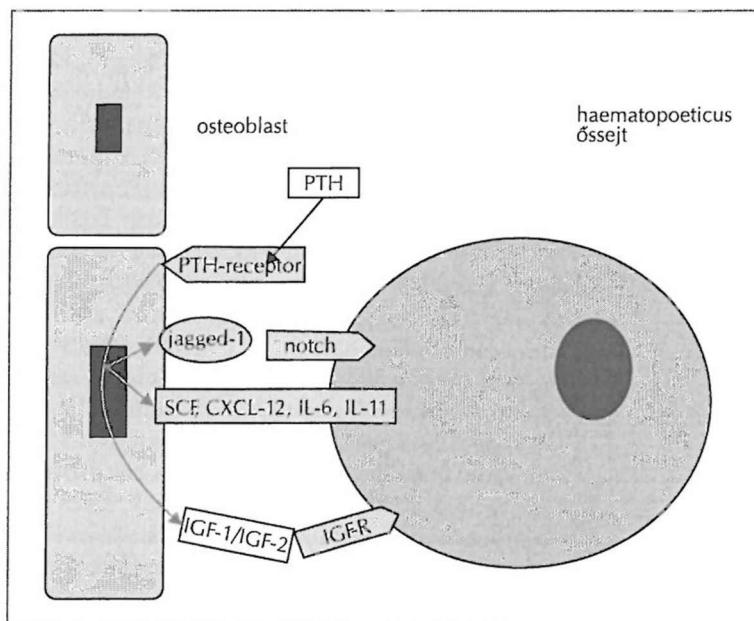
A 90-es években több kutatócsoport is megerősítette a PTH- és a PTHrP- (parathyroid hormone-related protein) receptorok és az ezekhez tartozó mRNS expresszióját patkányok agyában. Továbbá sikerült kimutatni a PTH hatására indukálható jelátviteli rendszer tagjainak (cAMP, Ca^{2+}) akkumulációját hypothalamicus és hippocampalis neuronokban (34, 35). Mindezen eredményekkel összhangban a neurofiziológiai kutatások egyértelműen kimutatták a PTH-hatással

A vascularis patológiai folyamatok kialakulásában feltételezhetően szerepet játszik a PTH szénhidrát- és zsíryanycsere kifejtett kedvezőtlen hatása is.

kapcsolatban álló, EEG-vel detektált agyi működésváltozást és az idegrostok vezetési sebességének lassulását is (9). A PTH növekvő dózisa és az expozíció növelése is egyre erősebb toxikus anyagnak bizonyult patkányok agyából készült, hippocampust érintő metszetekben. Az idegsejtek különösen a C1 régióban haltak el, amelyet az L-típusú kalciumcsatorna-blokkoló nifedipinnel szignifikánsan mérsékelni lehetett. Ez utóbbi erősen felveti a neuronok elpusztulása mögött a PTH által kiváltott, túlzott Ca^{2+} -beáramlás lehetséges toxikus szerepét (36). A klinikai gyakorlatban a magas szérumszintű iPTH-szinttel összefüggésbe hozható az egyik leggyakoribb idegrendszeri tünet, az alvászavar, amely különböző formákban jelenik meg. A veseelégtelenséghez gyakran társuló szekunder hyperparathyreosis esetén az alvászavar gyakorisága eléri az 50–80%-ot (37). A szoros összefüggést támasztja alá az a megfigyelés is, amely szerint a parathyreoidectomiára váró dializált betegek (iPTH 1434 ng/ml) között szignifikánsabban magasabb volt az alvászavar előfordulása, mint azoknál, akiknek kevésbé volt magas (iPTH 380 ng/ml) a szérumszintjük (38). Ez az összefüggés a másik irányból is igaznak tűnik, azaz a parathyreoidectomia eredményezte PTH-szérumszint-csökkenés az alvászavarok lényeges javulásával társult. Vesetranszplantáltak között végzett kutatásunk is megerősíti a szérumszintű PTH-szintje és az alvászavar szoros összefüggését (39). A PTH alvásban betöltött esetleges szerepét veti fel a cirkadián szérumszintváltozás is: az éjszakai órákban az alvás során csaknem kétszeres szérumszint koncentráció mérhető. Ez a változás párhuzamos az alvás biológiájában szerepet játszó prolaktin (PRL) szérumszint koncentrációjának változásával. Mindezek egy közös PTH-PRL neuroendokrin szabályozás lehetőségét vetik fel (40).

Csont, vérképzés, immunrendszer

Az utóbbi évtizedek kutatásai feltárták, hogy a PTH gátló hatást gyakorol a vörösvértest- (vvt-) előalakok (BFU-E: burst-forming units-erythroid)érésére (41), és a vörös csontvelőben fibrosist is okoz, ami tovább rontja az előalakok érési feltételeit. Korábbi adatok arra mutattak, hogy a nagyon magas szérumszintű PTH hemolízist indukál és hozzájárul a vvt-k életidejének rövidüléséhez is, ami összességében akár klinikai jelentőségű anaemiához is vezethet. Az élettartam rövidülését már nagyon korán ugyancsak a kalciumbeáramlással hozták összefüggésbe, amelynek eredményeként a citoskelet és a vvt alakja megváltozik, a vvt-k sokkal sérülékenyebbé vál-



2. ábra. A PTH szerepe az osteoblast és a haematopoieticus őssejt kapcsolatának kialakulásában (az ábra magyarázata a szövegben található)

nak (42). Ugyancsak bizonyító értékű a számos tanulmány, amelyben parathyreoidectomiát követően a vérkép jelentős javulásáról számoltak be, bár ez részben az eritropoetinszekréció fokozódásának is tulajdonítható. Noha léteznek a fentiekkel ellentétes vizsgálati eredmények is, a PTH negatív hatását a vérképzésre a kutatók többsége mégsem kérdőjelezi meg (43). Néhány éve lehetőség van arra, hogy a szérumszintű PTH-szintjét gyógyszeresen csökkentjük a mellékpajzsmirigy kalciumérzékelő receptora (CaSR – calcium sensing receptor) érzékenységét növelő cinakalcet hatóanyaggal, hyperparathyreosisban szenvedő betegeknél. A szérumszintű PTH-szint csökkenésével arányosan javulhat a hemoglobintartalom, vagy azonos vérkép esetén csökkenhet az eritropoetin külső bevitelének igénye renalis anaemiában (44, 45).

Az utóbbi évek kutatásai világítottak rá a csont, a vérképzés és az immunológiai funkciók szoros kapcsolatára. Ép viszonyok között az osteoblastokon hatva a PTH növeli a haematopoieticus őssejtek számát és az osteoblastokhoz való megtapadását. A PTH kapcsolódik az osteoblaston lévő receptorához, aminek eredményeként növekszik azoknak a faktoroknak a szintézise – például a jagged-1, SCF (stem cell factor), IL (interleukin) és IgF (insulin-like growth factor) –, amelyek meghatározzák a haematopoieticus őssejtekkel való kapcsolatot (2. ábra). Az osteoblast tulajdonképpen „dajkálja” a csontvelői őssejtet, nem engedi PTH jelenlétében az elszakadást, és ezáltal a differenciálódás sem indulhat el (46). Ma még nem teljesen vilá-

A magas szérumszintű iPTH-szinttel összefüggésbe hozható az egyik leggyakoribb idegrendszeri tünet, az alvászavar.

gos, hogy ez a kapcsolat miként változik meg a PTH excesszív hatására, de feltételezhető, hogy hozzájárul mind a vvt-k, mind az immunsejtek érésének változásához és működéséhez. Az immunsejtek (neutrofil leukocytá, B- és T-lymphocyták) esetében direkt kapcsolat bizonyítható, hiszen a felszínükön PTH-receptor található (47). Bár ellentmondásos és nehezen értelmezhető vizsgálati eredmények is olvashatók, mégis a legtöbb vizsgálat megerősítette a PTH immunmoduláns hatását. Ezt tovább erősítették azok a megfigyelések is, amelyek szerint egyes immundefektusok parathyroidectomy után javulnak. A hatásmechanizmust illetően itt is a kalciumiont lehet tetten érni, hiszen a sejt belsejében az ionkoncentráció megnövekszik. Ezen túlmenően a polimorfonukleáris fehérvérsejteken végzett vizsgálatok feltárták, hogy csökken a sejtek glükózfelvétele, glikogénszintetáz-aktivitása és ennek következtében a tárolt glikogén mennyisége is. PTH hatására egy átfogó anyagcserezavar is feltételezhető, amelyre a sejtek O_2 -fogyasztásának csökkenése is utal. Klinikai jelentőségük lehetnek azok a kutatási eredmények, amelyek szerint a Ca^{2+} sejtbeni felhalmozódását itt is ki lehetett védeni verapamillal, nifedipinnel és amlodipinnel is (48).

Összegzés

A PTH nem klasszikusan ismert hatásaival foglalkoztunk ebben az összefoglalóban. Igyekeztünk a legfrissebb és a klinikum szempontjából is fontos tudományos eredményeket áttekinteni. Sok kérdés még feltáratlan, vagy nem látható teljesen jól. Ilyen terület például a különböző PTH-fragmentumok eltérő hatásainak kérdése, amelyet itt nem részleteztünk. Mivel a szérumszintű PTH pulzáló, valamint folyamatosan magas koncentráció mellett esetenként más típusú hatások jelennek meg, fontos azt is hangsúlyozni, hogy az itt leírtak a PTH folyamatosan magas koncentrációjánál megjelenő hatásokra vonatkoznak. A klinikai kutatási eredmények jelentős része ezért különböző, primer vagy szekunder hyperparathyreosisban szenvedő betegekből vagy állatmodelleken folytatott vizsgálatokból származik. Ezek közül is az egyik leggyakoribb állapot a veselégtelenséghez társuló hyperparathyreosis, ezért az ebben a munkában is ismertetett változások a PTH normális értékének 10-20-szoros

koncentráció mellett jöttek létre. Felmerülhet a kérdés, hogy ezeknél a rendkívül magas PTH-értékekkel egyáltalán hogyan lehetséges fenntartani a fiziológiai funkciókat. Erre az egyik magyarázat az, hogy a patofiziológiai folyamatok előrehaladtával az emelkedő PTH-hatás kivédésére az érintett sejtek felszínén megjelenő PTH-receptorok száma csökken, érzéketlenné válnak a PTH-ra, ami megvédi a szervezetet a PTH túlzott hatásaitól. Ez persze egyben azt is jelenti, hogy a normális fiziológiai folyamatok fenntartásához is lényegesen nagyobb PTH-szérumszintre van szükség krónikus hyperparathyreosis esetében (49). A téma további nehézsége, hogy a különböző patofiziológiai állapotokban a PTH számos ponton kapcsolatban van más szabályozó anyagokkal (például a D-vitamin), amelyek további hatásokat fejtenek ki. Ezek ismertetése is meghaladta volna ennek a munkának a kereteit, ezért ezeket a kérdéseket sem érintettük. Nem tárgyaltuk a parathormon related protein szerepét sem, azonban arra mindenképpen utalnunk kell, hogy PTHrP és a PTH között fennálló nagyfokú homológia miatt e két protein egymás receptorához is képes kötődni, ezért magas PTH-szint esetén számolni kell a PTHrP-receptor PTH általi fokozott aktivitásával is.

Összességében elmondható, hogy szinte minden szervünkben megtalálható a PTH-receptor, és ezeknek a szerveknek a működésével a PTH összefüggésbe hozható. A hatás kialakulását a PTH-receptor azonos működésére lehet visszavezetni, amely az érintett sejtbe történő Ca^{2+} -beáramlással kapcsolatos, és az érintett szervre jellemző. Ez utóbbira utal, hogy kísérletes körülmények között szinte minden esetben sikerült a PTH által kiváltott patofiziológiai folyamatokat kalciumcsatorna-gátlókkal megakadályozni vagy csökkenteni. Az intracelluláris szabad kalcium és a szérumszintű PTH pozitív összefüggését magyar kutatók is kimutatták (50). A klinikai gyakorlat szempontjából is fontos a PTH-szint-csökkentő hatású cinakalcet gyógyszerrel folytatott, kemény végpontú vizsgálat lezárulása (EVOLVE vizsgálat). Terápiás szempontból további kérdéseket vet fel hyperparathyreoticus állapotokban a kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása is. A téma még további részleteinek megismerése, a gyakorlat számára is használható végkövetkeztések levonása céljából további vizsgálatok szükségesek, amelyeknek eredményeiről remélhetőleg már a közeljövőben beszámolhatunk.

Irodalom

1. Lakatos P, Takács I. Metabolikus csontbetegségek. Budapest: Medintel Könyvkiadó; 2006.
2. Rosivall L, Kiss I. Nephrologia. Elmélet és klinikum, dia-

lysis, transplantatio. Budapest: Medintel Könyvkiadó; 2003.

3. Selye J. On the stimulation of new bone formation with

Az utóbbi évek kutatásai világítottak rá a csont, a vérképzés és az immunológiai funkciók szoros kapcsolatára.

- parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932;16:547-58.
4. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J of Endocrinology* 2005;187:311-25.
 5. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. *European Heart J* 2004;25:1776-87.
 6. Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 5):v2-v8.
 7. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
 8. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Internat* 2006;70:771-80.
 9. Bro S, Olgaard K. Effects excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Disease* 1997;30(5):606-20.
 10. Gensure RC, Gardella TJ, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem and Biophys Res Comm* 2005;328:666-78.
 11. Bogin E, Massry SC, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 1981;67:1215-27.
 12. Schlüter K, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998;37:34-41.
 13. Amann K, Ritz E, Wiest G, et al. Role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1814-9.
 14. Donohoe P, McMahon AC, Walgama OV, et al. L-type calcium current of isolated rat cardiac myocytes in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:791-8.
 15. Rampe D, Lacerda AE, Dage RC, et al. Parathyroid hormone: an endogenous modulator of cardiac calcium channels. *AJP - Heart and Circulatory Phys* 1991;261(6):H1945-H1950.
 16. Massry SC, Smogorzewski M. PTH-PTHrP receptor in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 1):50-7.
 17. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, et al. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993;264:H1998-H2006.
 18. Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, Massry SC. Altered cytosolic calcium homeostasis in rat cardiac myocytes in CRF. *Kidney Internat* 1994;45:113-9.
 19. Fazekas R, Soós P, Kékesi V, Fazekas L. The coronary effects of parathyroid hormone. *Horm Res* 2004;61:234-41.
 20. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *European Heart J* 2003;24:2054-60.
 21. Chow KM, Szeto CC, Kum LC, et al. Improved health-related quality of life and left ventricular hypertrophy among dialysis patients treated with parathyroidectomy. *J Nephrol* 2003;16:878-85.
 22. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, et al. Cardiovascular effect of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1815-21.
 23. Fliser D, Franek E, Fode P, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:933-8.
 24. Richart T, Thijs L, Nawrot T, et al. The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D3 ratio in general population. *Am J Hypertens* 2011;24(1):102-9.
 25. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Internat* 1999;56:383-92.
 26. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, et al. Parathyroid hormone has a proatherogenic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:27-33.
 27. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on Lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2158-64.
 28. Vaziri ND, Wang XQ, Liang K. Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure. *Am J Physiol (Renal Physiol)* 1997;273:F925-F930.
 29. Massry SC. Insulin secretion in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S58-S62.
 30. Fadda GZ, Hajjar SM, Pema AF, et al. On the mechanism of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1991;87:255-61.
 31. Akmal M, Massry SC, Goldstein DA, et al. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985;75:1037-44.
 32. Kokot F, Chudek J, Karkoszka H, et al. Does PTH influence leptin concentration in haemodialysed uraemic patients? *Nephron* 1999;82:372-3.
 33. Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end stage renal disease (ESRD): A link between fat mass, bone and the cardiovascular system. *J Nephrol* 2005;18:464-8.
 34. Fukayama S, Tashjian AH, Davis JN, Chisholm JC. Signaling by N- and C-terminal sequences of parathyroid hormone-related protein in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA Neurobiology* 1995;92:10182-6.
 35. Usdin TB. Evidence for a parathyroid hormone-2 receptor selective ligand in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997;138(2):831-4.
 36. Hirsawa T, Nakamura T, Mizushima A, et al. Adverse effects of an active fragment of parathyroid hormone on rat hippocampal organotypic cultures. *British J Pharmacol* 2000;129:21-8.
 37. Novák M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnoea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Seminars In Dialysis* 2006;19(3):210-6.
 38. De Santo RM, Esposito MC, Cesare CM, et al. High prevalence of sleep disorders in hemodialyzed patients requiring parathyroidectomy. *J Renal Nutrition* 2008;18(1):52-5.
 39. Kiss Z, Linder A, Mucsi I, et al. Periodic limb movements in sleep are associated with serum parathyroid hormone in kidney transplant recipients. *Poster (TH-PO932), ASN 2011, Philadelphia*
 40. Logue FC, Fraser WD, O'Reilly J, et al. Sleep shift dissociates the nocturnal peaks of parathyroid hormone (1-84), nephrogenous cyclic adenosine monophosphate, and prolactin in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:25-9.
 41. Meyeres D, Bogin E, Ma A, et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981;67:1263-9.
 42. Akmal M, Telfer N, Ansari AN, Massry SC. Erythrocyte survival in chronic renal failure. Role of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1985;76:1695-8.
 43. Drüeke TB, Eckardt K. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5):28-31.
 44. Vian H, Lobos AV, Resina C, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with cinacalcet is associated with an increase in haemoglobin levels. *Pot J Nephrol Hypert* 2007;21(3):225-9.
 45. Battistella M, Richardson RMA, Bargman JM, Chan CT. Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease. *Clinical Nephrology* 2011;76(2):99-103.
 46. Oh I, Kwon K. Concise Review: Multiple niches for hematopoietic stem cell regulation. *Stem Cells* 2010;28:1243-9.
 47. Pacifici R. T cells: Critical bone regulators in health and disease. *Bone* 2010;47:461-71.
 48. Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. *Clinical and Developmental Immunology* 2010;2010. pii: 418695. Epub 2010 Sep 16
 49. Szabó A, Freesmeyer MG, Abendroth K, et al. Physiological doses of calcium regulatory hormones do not normalize bone cells in uraemic rats. *Eur J Clin Invest* 1999;29(6):529-35.
 50. Kárpáti I, Seres I, Mátyus J, et al. Which parameters affect cytosolic free calcium in polymorphonuclear leukocytes of haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1409-15.